

Funkčná integrita neurosenzorickej sietnice u diabetikov 2. typu

Beszédešová N.1, Budinská E.2, Skorkovská Š.1

¹Klinika nemocí očních a optometrie, LF MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Svatopluk Synek, CSc.

²Institut biostatistiky a analýz, PŘF a LF MU, Brno, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, PhD.

SÚHRN

Cieľom prospektívnej longitudinálnej štúdie bolo odhaliť včasné zmeny neurosenzorickej sietnice u diabetikov 2. typu bez alebo s incipientnou diabetickou retinopatiou (DR). Tieto zmeny boli posudzované pomocou psychofyzikálneho vyšetrenia – citlivosti na kontrast (CK) vzhľadom k faktu, že včasné funkčné neurosenzorické zmeny môžu byť na sietnici prítomné ešte pred klinickou manifestáciou DR. Ďalej bol v priebehu sledovaného obdobia zisťovaný vzťah CK a systémových rizikových faktorov – hladiny HbA1c, krvného tlaku (TK), hladiny sérových lipidov a BMI.

Do štúdie bolo zaradených 48 recentných diabetikov bez DR, ktorí boli vyšetřovaní trikrát a boli porovnávaní s 23 diabetikmi s incipientnou neproliferatívnou DR (NPDR). Vyšetřenie CK bolo vykonané pomocou dvoch testov, Sine Wave Contrast Testu (SWCT) a Pelli – Robsonovho (PR) testu. Referenčné hodnoty pre prah CK boli odvodené od CK kontrolnej skupiny 53 zdravých osôb.

U diabetikov s incipientnou NPDR bola zistená abnormálna CK testovaná oboma metódami, SWCT i PR. V porovnaní s kontrolnou skupinou bol pozorovaný signifikantný rozdiel v CK v priestorovej frekvencii (PF) 1,5, 6, 12 a 18 c/st. V porovnaní s diabetikmi bez DR bol pozorovaný signifikantný rozdiel v CK v PF 6, 12 a 18 c/st. Abnormálna CK bola odhalená u 47,8% pacientov s DR metódou SWCT a u 21,7% metódou PR. Bol pozorovaný signifikantný vplyv systolického TK na CK a vízus u diabetikov s incipientnou NPDR. Pri porovnaní diabetikov bez DR s kontrolnou skupinou nebol zistený žiaden rozdiel v CK počas celého sledovaného obdobia. Pri porovnaní 1. a 3. vyšetřenia tejto skupiny diabetikov sa CK zlepšila v PF 18 c/st a bol zistený signifikantný vplyv interakcie zmeny hladiny HbA1c a aterogénneho indexu (celkový cholesterol/HDL) na toto zlepšenie CK. Diabetici bez DR mali signifikantne lepšiu kompenzáciu DM a hodnoty TK ako diabetici s DR.

V tejto práci nebola potvrdená vhodnosť použitia testu CK v screeningu DR alebo včasných funkčných neurosenzorických defektov sietnice. Včasná diagnóza DM a dobrá kompenzácia DM, hypertenzie a hyperlipoproteinémie môžu oddialiť vznik DR, ako i postihnutia zrakových funkcií.

Kľúčové slová: diabetici 2. typu, diabetická retinopatia, neurosenzorická sietnica, citlivosť na kontrast, systémové rizikové faktory

SUMMARY

Functional Integrity of Neural Retina in 2. Type Diabetics

The purpose of this prospective longitudinal study was to investigate early defects in functional integrity of neural retina in 2. type diabetic patients without or with mild diabetic retinopathy (DR) since there is an evidence of early functional changes in neural retina before occurrence of clinical manifestation of DR. Psychophysical test of contrast sensitivity (CS) was used for the detection of these changes. Relation between CS and systemic risk factors (HbA1c, blood pressure (BP), serum lipids and BMI) were also evaluated during a follow-up time.

There were 48 recent diabetics without DR included in this study that were examined 3 times and compared to 23 diabetics with mild DR. The CS tests were performed using both Sine Wave Contrast Test (SWCT) and Pelli-Robson (PR) test. The reference values for CS threshold were derived from a CS of a control group of 52 healthy individuals.

Abnormal CS ascertained by both methods, SWCT and PR, was observed in diabetics with mild NPDR. In comparison to the control group, there was a statistically significant difference of CS in spatial frequencies (SF) of 1.5, 6, 12, 18 cycles per degree (cy/deg). In comparison to diabetics without DR there was a significant difference of CS in SF of 6, 12 and 18 cy/deg in diabetics with mild NPDR. Abnormal CS was noticed in 47.8% (SWCT) or 21.7% (PR) of diabetics with DR. Statistically significant influence of high systolic BP on CS values and visual acuity was noticed. There were no abnormalities in CS in patients without DR comparing to control group during the whole follow-up. However, there was an improvement of CS in SF of 18 cy/deg observed between 1. and 3. evaluation of CS. Interaction of change in values of HbA1c and total cholesterol to HDL ratio had significant influence on CS improvement. Diabetics without DR had significantly better diabetes and blood pressure control in comparison to the diabetics with DR.

In conclusion, it was not proved in this study that CS test is suitable for the screening for DR or early functional defects in neural retina before clinical manifestation of DR. Early diagnosis of DM and good compensation of diabetes, blood pressure and serum lipids level can postpone the onset of DR as well as the visual functions impairments.

Key words: 2. type diabetics, diabetic retinopathy, neural retina, contrast sensitivity, systemic risk factors

Čes. a slov. Oftal., 65, 2009, No. 4, p. 124–130

ÚVOD

Jednou z najzávažnejších komplikácií diabetes mellitus (DM) je zrak ohrozujúce postihnutie sietnice – diabetická retinopatia (DR), ktorá po určitom čase vzniká u všetkých diabetických pacientov. V prípade, že nie je diabetickými zmenami postihnutá foveola, môže DR prebiehať úplne asymptomaticky i v pokročilých štádiách.

Napriek neustálemu výskumu zostáva základná príčina vzniku DR neistá. Iniciácia vzniku DR a neurodegenerácie na základe cievnych zmien na sietnici nie je doposiaľ potvrdená. Pribúdajú dôkazy svedčiace o tom, že na patogenetických mechanizmoch DR a narušení cievnej integrity má podiel i alterácia funkcie nervových buniek, ktorá vzniká krátko po vzniku DM [14, 19] a postupnou progresiou neurodegenerácie môže dôjsť k ich ireverzibilnému poškodeniu. Mnohé štúdie demonštrujú včasné elektrofyziologické a psychofyzikálne zmeny na sietnici diabetických pacientov už počas prvých rokov od vzniku DM ešte pred klinickou manifestáciou DR [1, 5, 8, 14, 17].

Boli publikované práce potvrdzujúce pokles citlivosti na kontrast (CK) u diabetikov v súvislosti so štrukturálnymi zmenami na sietnici v dôsledku DR a tiež v súvislosti s včasnými neurosenzorickými zmenami sietnice pri normálnej ZO [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 16, 17, 21, 20, 22]. Existuje však málo prospektívnych štúdií sledujúcich zmenu funkcie CK v čase a vplyv systémových parametrov a ich zmeny v čase na CK, ktoré by mohli svojimi výsledkami prispieť k lepšiemu pochopeniu mechanizmov vedúcich k včasným neurosenzorickým zmenám na sietnici v dôsledku DR.

Cieľom tejto práce bolo posúdiť funkčnú integritu neurosenzorickej sietnice u diabetikov 2. typu bez alebo s minimálnou DR pomocou psychofyzikálneho vyšetrenia - citlivosti na kontrast a zistiť význam testovania CK v screeningu DR alebo včasných neurosenzorických zmien sietnice. Ďalej bol hodnotený vplyv kompenzácie DM a systémových rizikových faktorov u sledovaných pacientov na zrakovú funkciu (ZO, CK), ako i vplyv zmeny systémových parametrov v čase na zmenu CK.

SÚBOR A METODIKA

Pre účely štúdie boli vytvorené 3 súbory. Súbor 1 tvorilo 48 recentných diabetikov 2. typu bez nálezu DR. Išlo o 25 (52 %) mužov a 23 (48 %) žien. Ich ZO bola rovná alebo lepšia ako 0,02 log MUR (logaritmus minimálneho uhlu rozlíšenia), čo zodpovedá Snellenovmu ekvivalentu 6/6. Priemerný vek pacientov bol 55,85 rokov \pm 9,55 (smerodajná odchýlka = SD).

Súbor 2 tvorilo 23 diabetikov 2. typu s incipientnou neproliferatívnou DR (NPDR). Dĺžka trvania DM u týchto pacientov bola v priemere 13,5 roku (0,25–30 rokov) a súbor tvorilo 13 (56,5 %) mužov a 10 (43,5 %) žien. Prejavy incipientnej NPDR u všetkých 23 pacientov pozostávali z nálezu hemorágií, mikroaneurizmiem a tvrdých exsudátov a ZO bola rovná alebo lepšia ako 0 log MUR. Priemerný vek pacientov bol 60,87 rokov \pm 6,38 (SD).

Súbor 3 (kontrolný súbor) tvorilo 52 zdravých osôb bez očnej patológie, bez DM či poruchy glukózovej tolerancie, alebo iného systémového ochorenia. Ich ZO bola rovná alebo lepšia ako 0 log MUR. Priemerný vek pacientov bol 56,33 rokov \pm 7,46. Rozdiel vo veku medzi súborom 1 a kontrolným súborom nebol štatisticky významný ($p = 0,782$). Rozdiel vo veku medzi súborom 2 a súborom 1 ($p = 0,026$) i medzi súborom 2 ($p = 0,013$) a kontrolným súborom bol štatisticky významný.

Zo štúdie boli vyradení pacienti s inou očnou patológiou ako DR, ktorá by mohla ovplyvniť ich zrakovú funkciu (jazvy na rohovke, arthepakia, glaukom, ametropia \geq 6 dioptriám sférickým a \geq 3 dioptriám cylindrickým a amblyopia).

Pacienti s DM boli liečení diétou, perorálnymi antidiabetikami (PAD) alebo inzulínovou terapiou a svojim liečebným spektrom tak predstavovali skutočnú diabetickú populáciu. Čas vyšetrenia bol náhodný, nesúvisel s jedlom ani časom ich medikácie.

Vyšetrované boli obe oči pacienta a ak jedno z očí nespĺňalo kritériá zaradenia do štúdie, pre analýzu bolo použité len jedno oko. Pri analýze oboch očí bola použitá priemerná hodnota nameraných parametrov zrakových funkcií, a to jednak pre uchovanie si informácií o oboch očiach pacienta, a taktiež kvôli testovaniu vplyvu systémových parametrov na zrakové funkcie.

U pacientov i kontrolnej skupiny bola vyšetrovaná najlepšie korigovaná ZO do dialky na log MUR optotypoch ETDRS logaritmic visual chart 2000. Zaznamenaná bola prahová hodnota ZO v log MUR.

CK bola vyšetrovaná na dvoch typoch tabúl: Sine Wave Contrast Test (SWCT) využívajúcej sínusovú mriežku v priestorových frekvenciách (PF) 1,5 c/st, 3 c/st, 6 c/st, 12 c/st a 18 c/st a Pelli-Robson Contrast Sensitivity Chart (PR) testujúcej CK (CK PR) pri PF okolo 1 c/st (0,5–2 c/st). Každé oko bolo vyšetrené zvlášť, v prípade potreby s použitím korekcie na vyšetrovanú vzdialenosť. Posledná správna odpoveď v každej PF bola zaznamenaná a prevedená do logaritmu CK (log CK). V prípade PR testu bola zaznamenaná hodnota log CK poslednej trojice písmen, z ktorej boli rozoznané aspoň dve z troch písmen. Akceptovalo sa tiež prečítanie C ako O a naopak [3, 16]. Pri testovaní CK nemal nikto z pacientov ani zdravých osôb predošlú skúsenosť s týmto vyšetrením.

Ďalej boli vyšetrované: vnútroočný tlak, predný segment oka a očné pozadie v arteficiálnej mydriáze biomikroskopicky.

U pacientov bola zaznamenávaná celková a očná anamnéza, výška, hmotnosť, aktuálny krvný tlak (TK) ako i aktuálne výsledky laboratórnych vyšetrení: hladina glykovaného hemoglobínu (HbA1c) a lipidové spektrum (cholesterol, triacylglyceroly (TAG), LDL, HDL, celkový cholesterol/HDL). U recentných diabetikov nasledovali ďalšie dve kontrolné vyšetrenia v rozmedzí 6–10 mesiacov, počas ktorých boli pacienti podrobení všetkým vyššie spomenutým vyšetreniam.

Získané dáta boli spracované pomocou programu STATISTICA verzia 7.1 [21] a pomocou programu R, verzia 2.6.1 [18]. Pre deskriptívne spracovanie dát bola vypočítaná základná popisná štatistika. Pre porovnanie zmien v parametroch medzi vyšetreniami u rovnakej skupiny pacientov bol použitý neparametrický Wilcoxonov párový test a parametrický t-test pre závislé premenné podľa rozloženia dát. Pre porovnanie dvoch nezávislých skupín bol použitý neparametrický Mann-Whitneyov U test (M-W) a parametrický t-test pre nezávislé premenné podľa rozloženia dát. Pre analýzu závislostí niektorých premenných bola použitá Spearmanova korelácia, Friedmanova ANOVA a regresná analýza. Všetky dáta boli hodnotené na hladine významnosti $\alpha = 0,05$.

VÝSLEDKY

Pre hodnotenie výsledkov testovania CK a odlišenie patologických hodnôt od normálnych bol na základe dát CK kontrolnej skupiny zdravých osôb (súbor 3) stanovený rozsah hodnôt CK, ktorý bol ešte považovaný za normálny. Vzhľadom k ne-normálnemu rozložению premennej CK bol rozsah normálnych hodnôt CK stanovený na základe mediánu a kvantilov (0,025 a 0,975), ako zobrazuje tabuľka 1.

Posúdenie včasných funkčných zmien neurosenzorickej časti sietnice u diabetikov bez DR

Pri porovnávaní ZO a CK medzi súborom 1 (recentní diabetici 2. typu bez nálezu DR) a 3 (kontrolný súbor) nebol pozorovaný žiaden štatisticky významný rozdiel v zrakových funkci-

Tab. 1. Rozsah normálnych hodnôt citlivosti na kontrast (CK)

	log CK (SWCT)					log CK (Pelli-Robson)
	1,5 c/st	3 c/st	6 c/st	12 c/st	18 c/st	
medián	1,81	1,93	2,08	1,72	1,15	1,65
0,975 kvantil	2,18	2,29	2,26	1,95	1,57	1,8
0,025 kvantil	1,64	1,93	2,08	1,15	0,85	1,65

SWCT = Sine Wave Contrast Test

Tab. 2. Výsledky testovania zmeny citlivosti na kontrast (CK) a vízu medzi 3 vyšetreniami u súboru 1 (n = 48)

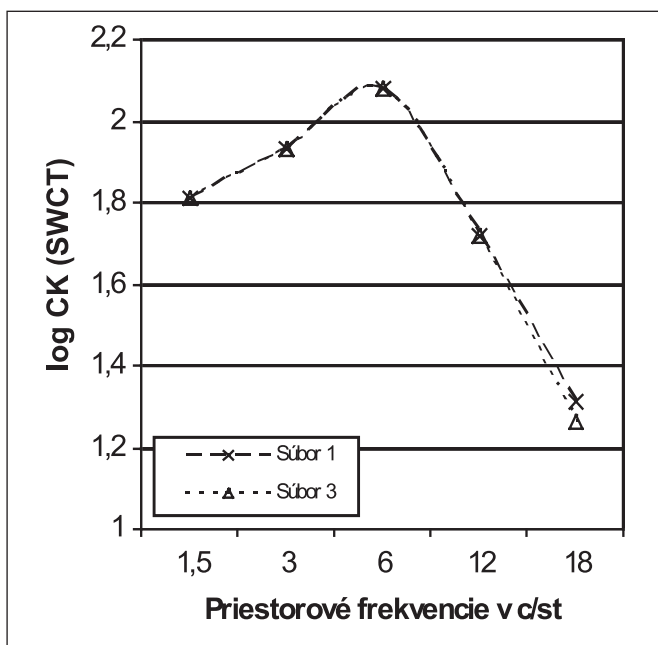
Premenná	1. vyš. (n=48)	2. vyš. (n=48)	3. vyš. (n=48)	p
	medián	medián	medián	
log CK (SWCT)	1,5 c/st	1,81	1,81	0,458
	3 c/st	1,93	1,93	0,909
	6 c/st	2,08	2,08	0,269
	12 c/st	1,72	1,72	0,931
	18 c/st	1,15	1,265	0,001*
log CK (Pelli-Robson)	1,65	1,65	1,65	0,497
log MUR (ETDRS)	-0,1	-0,1	-0,1	0,161

* ANOVA $p \leq 0,05$

SWCT = Sine Wave Contrast Test

MUR = minimálny uhol rozlíšenia

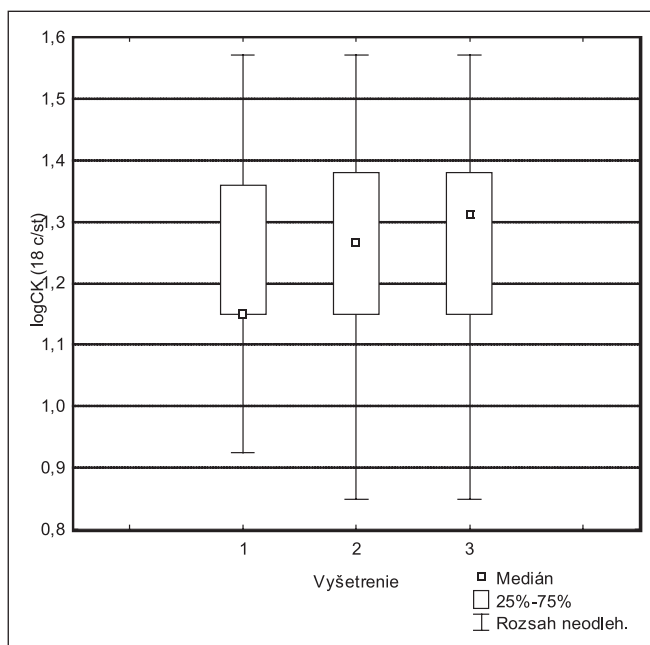
ETDRS = the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study



Graf 1. Porovnanie funkcie citlivosti na kontrast (CK) medzi súborom 1 (n = 48) a súborom 3 (n = 52). Graf zobrazuje priemerné hodnoty v rámci súborov SWCT = Sine Wave Contrast Test

ách, a to ako pri vstupnom vyšetrení tak ani pri nasledujúcich dvoch kontrolných vyšetreniach. Funkciu CK súborov 1 a 3 znázorňuje graf 1. Mediány ZO sa CK pri jednotlivých vyšetreniach zobrazuje tabuľka 2.

Pri prospektívnom hodnotení zrakových funkcií súboru 1 bol pri porovnaní všetkých troch vyšetrení pomocou Friedmanovej ANOVY objavený štatisticky významný rozdiel v CK v PF 18 c/st ($p = 0,001$) čo znázorňuje i tabuľka 2. Pri porovnaní 1. a 2. vyšetrenia vyšla CK (SWCT i PR metóda) bez signifikantného



Graf 2. Zmena v hodnotách citlivosti na kontrast (CK) v priestorovej frekvencii 18 c/st medzi jednotlivými vyšetreniami.

rozdielu, ale významne sa zlepšil vĺzus ($p = 0,007$). Pri porovnaní 1. a 3. vyšetrenia bol vĺzus bez rozdielu, ale došlo k významnému zlepšeniu CK v PF 18 c/st ($p = 0,001$) (graf 2) a k významnému zhoršeniu CK PR ($p = 0,041$). Pri porovnaní 2. a 3. vyšetrenia nenastal rozdiel ani v CK ani vo víze.

Pre účely zisťovania závislosti zmeny CK a vízu na zmenu systémových parametrov počas prospektívneho sledovania súboru 1 bolo nutné zhodnotiť tiež zmenu v systémových parametroch. Pri porovnaní všetkých troch vyšetrení boli obja-

vené významné rozdiely v hladine HbA1c ($p = 0,045$), LDL ($p = 0,017$) a cholesterolu ($p = 0,007$). Výsledky porovnania systémových parametrov medzi jednotlivými vyšetreniami znázorňuje tabuľka 3. Pozorované zlepšenie kompenzácie DM a hladiny lipidov by mohlo mať hypotetický vplyv na zlepšenie vízu pri 2. vyšetrení ako i na zlepšenie CK vo frekvencii 18 c/st pri 3. vyšetrení. Pre potvrdenie alebo vyvrátenie tejto hypotézy bola preto vykonaná Spearmanova korelácia a regresná analýza.

Spearmanova korelácia odhalila významnú závislosť medzi zmenou CK v PF 18 c/st a zmenou hladiny cholesterolu (-0,31) prípadne celkového cholesterolu/HDL (-0,39) medzi 1. a 3. vyšetrením.

Tab. 3. Výsledky testovania štatisticky významných zmien systémových parametrov medzi 2 vyšetreniami u súboru 1 ($n = 48$).

Systémový parameter	1. vs. 2. vyš.	2. vs. 3. vyš.	1. vs. 3. vyš.
	p	p	p
HbA1c	0,030*	0,923	0,049*
cholesterol	0,191	0,110	0,015*
celk.cholesterol/HDL	0,333	0,022*	0,031*
LDL	0,029*	0,036*	0,001*

* Wilcoxon $p \leq 0,05$

Tab. 4. Porovnanie zrakovej ostrosti a citlivosti na kontrast (CK) medzi súborom 1 ($n=48$) a súborom 2 ($n=23$)

premenná	vyšetrenie	súbor 1 ($n = 48$)			súbor 2 ($n = 23$)			p
		medián	min.	max.	medián	min.	max.	
Log MUR	1.	-0,10	-0,20	0,02	-0,08	-0,18	0,00	0,159
	2.	-0,10	-0,23	0,04				0,016*
	3.	-0,10	-0,28	0,02				0,119
log CK (Pelli-Robson)	1.	1,65	1,65	1,80	1,65	1,35	1,80	0,001*
	2.	1,65	1,58	1,80				0,005*
	3.	1,65	1,58	1,80				0,010*
1,5 c/st	1.	1,81	1,67	2,11	1,81	1,52	2,18	0,109
	2.	1,81	1,67	2,04				0,031*
	3.	1,81	1,81	2,04				0,076
3 c/st	1.	1,93	1,93	2,29	1,93	1,93	2,29	0,910
	2.	1,93	1,93	2,19				0,800
	3.	1,93	1,93	2,19				0,777
log CK	1.	2,08	1,62	2,26	2,08	1,62	2,17	0,080
	2.	2,08	1,81	2,38				0,015*
	3.	2,08	1,81	2,26				0,019*
(SWCT)	1.	1,72	1,15	1,95	1,60	1,15	1,95	0,009*
	2.	1,72	1,15	1,95				0,006*
	3.	1,72	1,15	1,95				0,005*
18 c/st	1.	1,15	0,60	1,57	1,15	0,60	1,57	0,078
	2.	1,27	0,60	1,57				0,030*
	3.	1,31	0,85	1,57				0,003*

* Mann-Whitney $p \leq 0,05$

MUR = minimálny uhol rozlíšenia

SWCT = Sine Wave Contrast Test

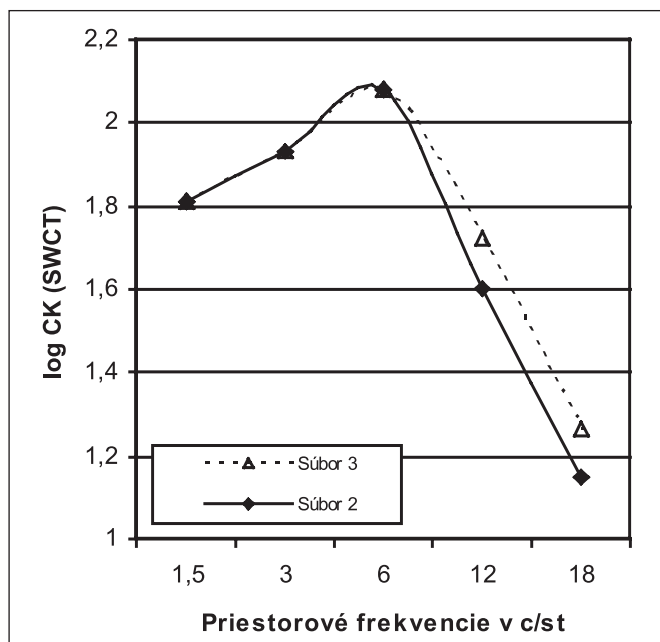
Pri analýze korelácií medzi vybranými systémovými parametrami navzájom ako aj ich rozdielmi medzi 1. a 3. vyšetrením bola odhalená významná závislosť medzi zmenou aterogénneho indexu a zmenou hladiny HbA1c (0,38), hladiny cholesterolu (0,62) a hladiny LDL (0,45). Výsledky lineárnej regresie odhalili, že na zmenu CK v PF 18 c/st medzi 1. a 3. vyšetrením má vplyv zmena v interakcii celk. cholesterolu/HDL a glykovaného hemoglobínu ($p = 0,047$). Obidve premenné mali záporne odhadnuté regresné koeficienty Beta, to znamená, že zvyšujúce sa hodnoty celk. cholesterolu/HDL a HbA1c spoločne zhoršujú CK v PF 18 c/st, a naopak.

Vplyv ďalších systémových parametrov na CK a vízus pri jednotlivých vyšetreniach ako ani vplyv zmeny týchto parametrov na zmenu CK (v ostatných PF) a ZO medzi jednotlivými vyšetreniami sa nepodarilo preukázať.

Posúdenie funkčnej integrity neurosenzorickej časti sietnice u diabetikov s incipientnou NPDR

Pri analýze zrakových funkcií pacientov súboru 2 (diabetikov s incipientnou NPDR) boli zistené patologické hodnoty CK pomocou SWCT u 11 (47,8 %) pacientov: v PF 1,5 c/st u 13,04 %, v PF 6 c/st u 30,43 %, v PF 18 c/st u 8,7 % pacientov. Pri hodnotení CK PR boli zistené patologické hodnoty u 5 pacientov (21,74 %).

Pri porovnaní zrakových funkcií súboru 2 a 3 bol zistený významný pokles CK v priestorových frekvenciách 1,5 c/st ($p = 0,022$), 6c/st ($p = 0,002$), 12c/st ($p = 0,000$), 18 c/st ($p = 0,008$) a taktiež pokles CK (PR) ($p = 0,001$). ZO nevykazovala významný rozdiel a jej medián predstavoval -0,08 log MUR (6/4,8 Snellenovho ekvivalentu). Rozdiely v zrakových funkciách medzi súbormi 1 a 2 znázorňuje tabuľka 4. Grafické porovnanie funkcie CK medzi súbormi 2 a 1 a súbormi 2 a 3 zobrazujú grafy 3 a 4.



Graf 3. Porovnanie funkcie citlivosti na kontrast (CK) medzi súbormi 2 (n=23) a 3 (n=52). Graf zobrazuje priemerné hodnoty v rámci súborov SWCT = Sine Wave Contrast Test

Pre účely zistenia závislosti CK a vízu na systémových parametroch u súboru 2 bola opäť urobená Spearmanova korelácia a regresná analýza. Podľa výsledkov Spearmanovej korelácie je viditeľná pozitívna závislosť medzi vízom a systolickým TK (0,59) a negatívna závislosť medzi citlivosťou na kontrast (SWCT) v PF 1,5, PF 12 a PF 18 c/st a systolickým TK (-0,43, -0,52, -0,54).

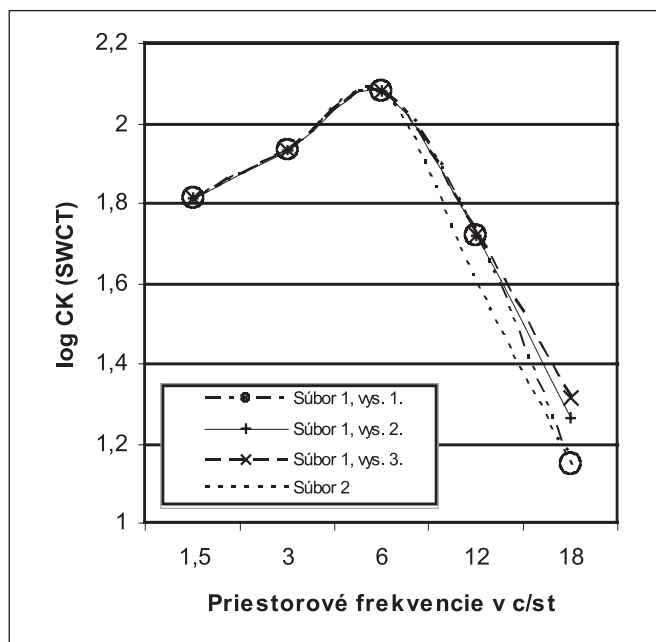
Z výsledkov regresnej analýzy je možné konštatovať, že najdôležitejším systémovým parametrom, ktorý ovplyvňoval CK (testovanú metódou SWCT i PR ($p=0,03$)) a vízus ($p=0,002$) bol systolický krvný tlak. So zvyšujúcim sa systolickým TK sa znižovali hodnoty CK a došlo tiež k poklesu ZO. Pri SWCT metóde došlo k poklesu CK v PF 1,5 ($p=0,019$), 12 ($p=0,004$) a 18 c/st ($p=0,002$).

Istý, aj keď samostatne nevýznamný vplyv na CK PR mala aj hladina HbA1c. So zvyšujúcou sa hladinou HbA1c sa znižovali hodnoty CK PR. Tento výsledok sa pohybuje na hranici štatistickej významnosti ($p=0,055$) a pre jeho potvrdenie či vyvrátenie by bol pravdepodobne potrebný väčší počet pacientov.

Pri porovnaní systémových parametrov medzi súbormi 1 a 2 bol zistený vysoko významný rozdiel v systolickom TK ($p=0,000$, $0,001$, $0,002$) a hladine HbA1c ($p=0,001$, $0,000$, $0,000$), a to pri porovnaní so všetkými tromi vyšetreniami súboru 1. V ostatných systémových parametroch nebol pozorovaný žiaden významný rozdiel.

DISKUSIA

Mnohé štúdie skúmali využitie psychofyzikálnych vyšetровacích metód, konkrétne testu citlivosti na kontrast, v screeningu DR [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 16, 17, 21, 20, 22]. Išlo o snahu odlišiť na základe funkčných zrakových zmien diabetikov od nediabetických osôb, diabetikov s incipientnou DR od diabetikov bez DR, jednotlivé štádiá DR medzi sebou alebo o dôkaz včasných funkčných neurosenzorických zmien ešte pred nástupom mikrovaskulárnych zmien v rámci DR. Ciele jednotlivých prác súvisia i s postupným vývojom názorov na etiológiu poklesu CK v dôsledku DR. Za možné príčiny abnor-



Graf 4. Porovnanie funkcie citlivosti na kontrast (CK) medzi súbormi 1 (n=48) a 2 (n=23). Graf zobrazuje priemerné hodnoty v rámci súborov SWCT = Sine Wave Contrast Test

málnej CK boli alebo sú považované: funkčná strata neurosenzorických buniek sietnice ako sekundárna odpoveď na ischémiu [16] alebo porušenú výživu [12] sietnice, rozšírenie priemeru foveálnej avaskulárnej zóny pri NPDR [16], porušenie autoregulácie retinálneho krvného toku [16, 22], deformácia retinálnej architektúry pri makulárnom edéme [16], či metabolické zmeny [22] a hypoglykémia [10]. Určitý podiel na poklese CK môže mať i opacifikácia šošovky, ktorá je markantnejšia u diabetikov, predovšetkým po 60. roku života [8]. V súčasnosti sa výskum zameriava na včasný neurosenzorický deficit [8, 20], ktorý môže byť spôsobený funkčnými cievnyimi retinálnymi abnormalitami, ktoré predchádzajú štrukturálne cievne lézie na sietnici. Alebo je spôsobený metabolickými abnormalitami na úrovni neurotransmiterov či gliálnych buniek sietnice, prípadne je daný senzitivitou nervových buniek na hyperglykémii, pričom tieto abnormality predchádzajú alebo sa podieľajú na cievnych zmenách pri DR. Predpokladá sa vzájomná interakcia oboch mechanizmov v patogenéze poklesu CK.

Jedným z cieľov tejto štúdie bolo odhaliť počínajúce funkčné zmeny na sietnici u recentných diabetikov 2. typu bez DR s normálnou ZO. Avšak nebol zistený žiaden štatisticky významný rozdiel v CK pri porovnaní recentných diabetikov bez DR s kontrolnou skupinou zdravých osôb, a to ani pri jednom z troch vyšetrení diabetikov, ktoré boli vykonané v priebehu sledovanej doby. Možno teda konštatovať, že u skupiny sledovaných recentných diabetikov bol DM pravdepodobne zistený vo svojom počiatočnom štádiu a k včasným funkčným poruchám na úrovni neurosenzorickej sietnice u nich ešte nedošlo.

Porovnaním našich výsledkov so štúdiami iných autorov sa s niektorými zhodujeme [2, 6, 16], u iných sa výsledky rozchádzajú. Ghafour a kolektív [9] zistili abnormálnu CK u diabetikov bez DR v PF 3,2 a 6,3 c/st a Della Sala a kol. [7] v PF 4 c/st. Sokol [20] odhalil zníženú CK vo vysokých PF, Dosso a kol. [8] v PF 6, 15 a 27 c/st. Ismail a Whitaker [11] a Stavrou a Wood [22] zistili u diabetikov bez DR signifikantne horšiu CK pomocou PR testu. V druhej zmienenej štúdii [22] však boli zahrnutí i pacienti s minimálnymi prejavmi DR. U diabetikov 1. typu bez DR potvrdil Liška [15] pokles CK vo všetkých PF, Krásný a kol. [12] zistili patologickú CK v nižších PF.

Pri prospektívnom hodnotení zrakových funkcií recentných diabetikov bol zistený rozdiel v CK v PF 18 c/st porovnaním všetkých troch vyšetrení, pričom došlo k jej zlepšeniu pri 3. vyšetrení. Variáciu funkcie CK v čase odhalil vo svojej štúdiu i North [17]. Išlo o variáciu CK v PF 3 a 6 c/st na oboch očiach a North predpokladal závislosť variácie CK od metabolickej kompenzácie DM. Vzhľadom k tomu, že v priebehu sledovania sa v našej skupine diabetikov bez DR zlepšila kompenzácie DM i lipidového spektra, zaujímal nás hypotetický vplyv týchto systémových parametrov na vyššie spomenuté zlepšenie CK. Podrobnejšou analýzou vzťahu sledovaných premenných bol odhalený významný vplyv interakcie zmeny glykovaného hemoglobínu a aterogénneho indexu (pomery celkového cholesterolu/HDL) na zlepšenie CK v PF 18 c/st.

V prípade diabetických pacientov s nálezom DR mnohé štúdie potvrdzujú disociáciu zrakových funkcií v zmysle zachovania dobrej ZO a poklesu CK v určitých PF [7, 9, 16, 20]. Porovnaním CK medzi diabetikmi s incipientnou NPDR a kontrolnou skupinou zdravých osôb výsledky našej štúdie odhalili významný rozdiel v CK pomocou PR i SWCT testu, a to v PF 1,5, 6, 12 a 18 c/st. ZO bola u oboch skupín bez významného rozdielu.

Viaceré štúdie odhalili pokles CK u diabetikov s NPDR vo všetkých PF [2, 9, 10, 20]. Brinchmann-Hansen [4] udáva u pacientov s NPDR zníženú CK v stredných PF (6 c/st), Della Sala [7] popisuje pokles CK v PF 4 c/st. Krásny [13] zistil u diabetikov 1. typu s NPDR starších ako 18 rokov pokles CK v stredných a vyšších PF. North [17] pozoroval rozdiely v CK v PF 6, 12 a 18 c/st medzi diabetikmi 1. typu a kontrolnou skupinou až v druhom roku svojej longitudinálnej štúdie, kedy pribudol počet pacientov s incipientnou NPDR. V ďalších prácach, vyšetrujúcich CK pomocou PR tabúl, bolo potvrdené zníženie CK u diabetikov 2. typu s incipientnou NPDR [11, 22], ako i rozdiel v CK medzi diabetikmi bez DR a diabetikmi s NPDR, postupný pokles CK v závislosti od štádia DR, a tiež pokles CK u pacientov s LFK sietnice [16].

V porovnaní s výsledkami vyššie spomenutých štúdií sa naše výsledky líšia len nepatrne. Väčšina autorov udáva pokles CK vo všetkých PF, u pacientov v našej štúdiu klesla CK vo všetkých PF okrem PF 3 c/st. Jednou z príčin môže byť i fakt, že vyššie spomenutí autori zvolili odlišné kritériá výberu pacientov – väčšinou išlo o pacientov s tzv. „background“ NPDR, ktorá môže zahŕňať i stredne pokročilú NPDR. Ostáva teda nejasné, či deficit CK odráža celkovú redukciu CK alebo deficit CK pre určité PF.

Štúdií, ktoré by porovnávali diabetikov bez DR s diabetikmi s incipientnou NPDR pri zachovanej dobrej ZO je menej [11, 16, 17]. Z toho dve štúdie [11, 17] nepotvrdili žiaden rozdiel v CK medzi týmito skupinami diabetikov (CK bola testovaná buď PR alebo sínusovým testom) a jedna štúdia potvrdila rozdiel v CK metódou PR [16]. V našej analýze možnosti testu CK v odlíšení diabetikov s počínajúcou NPDR od recentných diabetikov bez DR, ktorých CK dosahovala mierne vyššie hodnoty, boli pozorované jednoznačné rozdiely v CK v PF 12 c/st a tiež pri CK vyšetrenej pomocou PR tabúl. Napriek tomu, že bol rozdiel v CK v PF 12 c/st významný, hodnota CK v danej PF nebola patologická vzhľadom na stanovenú normu hodnôt CK ani u jedného diabetika - či už s DR alebo bez DR. Ďalšie rozdiely boli pozorované pri CK v PF 6 a 18 c/st, ktoré nadobudli štatistickú významnosť až pri porovnaní s 2. a 3. vyšetrením diabetikov bez DR.

I keď boli pozorované významné rozdiely v CK medzi diabetikmi s či bez DR, v skutočnosti test CK neodhalil patologické hodnoty CK u všetkých pacientov. CK diabetikov s počínajúcou NPDR sa naozaj líši od CK diabetikov bez DR, avšak pri posudzovaní patológie CK u jednotlivcov test CK ako screeningová pomôcka incipientnej DR zlyháva.

V skupine diabetikov s incipientnou NPDR sme tiež sledovali vplyv systémových parametrov na zrakové funkcie. Bol zistený silný vplyv systolického TK na CK, testovanú metódou SWCT

i PR, aj na vízus. So zvyšujúcim sa systolickým tlakom sa znižovali hodnoty CK a klesala tiež ZO. Zatiaľ čo Brinchmann-Hansen a kol. [4] nepotvrdili významnú súvislosť CK s kompenzáciou TK, Dosso a kol. [8] objavili koreláciu medzi deficitom CK v troch PF (6, 15 a 27 c/st) a systolickým TK. Tento nález je podobný pozorovaniu Chiharu a kol. [5], ktorí skúmali incidenciu a rizikové faktory pre defekty vo vrstve nervových vlákien sietnice u pacientov s DM 2. typu. Dospeli k záveru, že defekt vo vrstve nervových vlákien je bežný u pacientov s incipientnou NPDR a ako rizikové faktory pre tento defekt odhalili systémovú hypertenziu a pokročilý vek pacientov.

Ďalším zistením v súbore diabetikov s incipientnou NPDR bol istý, aj keď samostatne štatisticky nevýznamný vplyv HbA1c na CK PR. So zvyšujúcou sa hladinou HbA1c sa znižovali hodnoty CK PR. Tento výsledok sa však pohyboval na hranici štatistickej významnosti. Negatívnu koreláciu medzi hladinou HbA1c a CK odhalili tiež North a kol. [17]. Ďalšie štúdie [4, 6, 8, 15] nepotvrdili koreláciu CK s HbA1c.

Vyšetrenie CK poskytuje významné informácie o zrakových funkciách, ktoré neposkytuje centrálna zraková ostrosť. Della Sala [7], Krásny [12] i Liška [15] vidia význam testovania CK a odhalenia včasných funkčných defektov sietnice u diabetikov s dobrou ZO. Taktiež v práci Stavroua a Wooda [22] bola u pacientov bez DR alebo s minimálnymi prejavmi DR pomocou testu CK (PR) zistená strata zrakových funkcií skôr ako ich odhalilo vyšetrenie ZO. Vzhľadom na citlivosť vyšetrenia CK k odhaleniu včasných funkčných zmien odporúčajú autori, aby sa tento test stal súčasťou rutinného vyšetrenia spolu s vyšetrením ZO. Autori považujú test CK (PR) za excelentný v screeningu včasných funkčných zrakových abnormalít u pacientov bez alebo s minimálnou DR, ktorí si nie sú vedomí svojho stavu.

Iní autori naopak nepotvrdili screeningové využitie testu CK vo vyšetrení včasnej zrakovej dysfunkcie diabetikov bez DR [6], v odlíšení diabetikov s incipientnou NPDR od diabetikov bez DR [11, 17], v rozlíšení jednotlivých štádií DR [9, 11, 16] či v detekcii progresie DR [16]. K výsledkom a názoru týchto autorov sa prikláňame i my. Vyšetrenie CK odporúčajú ako užitočný nástroj pre zhodnotenie funkčného stavu očí diabetických pacientov a odhalenie zrakovej dysfunkcie u pacientov s dobrou ZO, ktorí sa sťažujú na poruchu centrálnej ZO, ale nie pre screening DR [9, 16].

ZÁVER

Sledované skupiny diabetikov sa významne líšili v kompenzácií DM a hodnotách systolického krvného tlaku. V skupine recentných diabetikov 2. typu bez DR sa v sledovanom období zlepšila kompenzácia DM a hyperlipoproteinémie. ZO a CK u týchto diabetikov bola v porovnaní s kontrolnou skupinou bez štatisticky významného rozdielu počas celej sledovanej doby, to znamená, že neboli pomocou testu CK zistené žiadne včasné funkčné neurosenzorické defekty sietnice. Bolo by zaujímavé sledovať danú skupinu diabetikov dlhšiu dobu, prípadne ju porovnať s ďalšími súbormi diabetikov bez DR s rôznym trvaním DM a identifikovať obdobie vzniku funkčných neurosenzorických zmien na sietnici.

V skupine diabetikov s incipientnou NPDR bola zistená abnormálna CK testovaná oboma metódami, SWCT i PR. Pri posudzovaní patológie CK u jednotlivcov test CK ako screeningová pomôcka incipientnej DR zlyháva. Taktiež bol v tejto štúdiu zistený významný vplyv systolického TK na CK a vízus, a štatisticky hranične významný vplyv glykovaného hemoglobínu na CK (PR) u diabetikov s počínajúcou NPDR.

Napriek zisteným rozdielom v CK výsledky našej štúdie nepotvrdili možnosť screeningového využitia testu CK v detekcii incipientnej NPDR alebo včasných neurosenzorických zmien sietnice u diabetikov bez DR pre klinickú prax, a to pomocou

ani jednej z použitých metód testovania CK. Vyšetrenie CK je nešpecifická metóda, ktorá je však citlivejšia v detekcii včasných zmien v zrakových funkciách než vyšetrenie ZO. Testovanie CK má preto svoje nesporné využitie a prínos pri vedecko-výskumných prácach. V praxi má vyšetrenie CK význam pre objektivizáciu subjektívnych problémov s videním u pacientov s normálnou ZO.

LITERATÚRA

1. **Antonetti, D. A., Barber, A. J., Bronson, S. K. et al.:** Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*, 2006; 55: 2401–2411.
2. **Arden G. B.:** Visual loss in patients with normal visual acuity. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 1978; 98: 219–231.
3. **Arditi, A.:** Improving the design of the letter contrast sensitivity test. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005; 46: 2225–2229.
4. **Brinchmann-Hansen, O., Bangstad, H. J., Hultgren, S. et al.:** Psychophysical visual function, retinopathy, and glykemic control in insulin-dependent diabetics with normal visual acuity. *Acta Ophthalmologica*, 1993; 71: 230–257.
5. **Chihara, E., Matsuoka, T., Ogura, Y. et al.:** Retinal nerve fibre layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 100, 1993; 8: 1147–1151.
6. **De Marco R., Capasso, L., Magli, A. et al.:** Measuring contrast sensitivity in aretinopathic patients with Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Documenta Ophthalmologica*, 1997; 93: 199–209.
7. **Della Sala, S., Bertoni, G., Somazzi, L. et al.:** Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy, a new technique for rapid assessment. *Br. J. Ophthalmol.*, 1985; 69: 136–142.
8. **Dozzo, A. A., Bonvin, E. R., Morel, Y. et al.:** Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1996; 234: 300–305.
9. **Ghafour, I. M., Foulds, W. S., Allan, D. et al.:** Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.*, 1982; 66: 492–495.
10. **Hyvärinen, L., Laurinen, P., Rovamo, J.:** Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol.*, 1983; 61: 94–101.
11. **Ismail, G. M., Whitaker, D.:** Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. *Ophthal. Physiol. Opt.*, 18, 1998; 1: 3–12.
12. **Krásný, J., Brunnerová, R., Průhová, Š. et al.:** Test citlivosti na kontrast v časnú detekciu očných zmien u detí, dospievajúcich a mladých dospelých s diabetes mellitus 1. typu. *Čes. a slov. Oftal.*, 62, 2006; 6: 381–394.
13. **Krásný, J., Cihelková, I., Domínek, Z. et al.:** Citlivosť na kontrast a fluorescenčná angiografia pri hodnotení očných zmien v rámci posúdenia kompenzácie diabetes mellitus 1. typu u mladých dospelých pacientů. *Čes. a slov. Oftal.*, 63, 2007; 1: 17–27.
14. **Lieth, E., Gardner, T. W., Barber, A. J. et al.:** Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2000; 28: 3–8.
15. **Liška, V.:** Funkce citlivosti na kontrast u diabetiků I. typu (IDDM) bez známek diabetické retinopatie. *Čes. a slov. Oftal.*, 55, 1999; 4: 237–245.
16. **Mackie S. W., Walsh G.:** Contrast and glare sensitivity in diabetic patients with and without pan-retinal photocoagulation. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, 18, 1998; 2: 173–81.
17. **North, R. V., Farrell, U., Banford, D. et al.:** Visual function in young IDDM patients over 8 years of age. A 4-year longitudinal study. *Diabetes care*, 20, 1997; 11: 1724–1730.
18. **R Development Core Team (2007). R:** A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
19. **Reiter, C. E. N., Wu, X., Sandirasegarane, L. et al.:** Diabetes reduces basal retinal insulin receptor signaling: reversal with systemic and local insulin. *Diabetes*, 2006; 55: 1148–1156.
20. **Sokol, S., Moskowitz, A., Skarf, B. et al.:** Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 103, 1985: 51–54.
21. **StatSoft, Inc. (2005). STATISTICA Cz [Softwarový systém na analýzu dat], verze 7.1. Www.StatSoft.Cz.**
22. **Stavrou, E. P., Wood, J. M.:** Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. *Clin. Exp. Optom.*, 86, 2003; 3: 152–156.

MUDr. Natália Beszédesová, Ph.D.
Klinika nemocí očních a optometrie LF MU
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
natalia.beszedesova@gmail.com

Do redakce doručeno dne 2. 2. 2009
Do tisku přijato dne 19. 5. 2009